

ZUR PHARMAKOKINETIK VON AMPICILLIN
BEI NORMALER UND EXTREM HOHER DOSIERUNG

LUTZ HOFFMANN

1974

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

Zur Pharmakokinetik von Ampicillin
bei normaler und extrem hoher Dosierung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Lutz Hoffmann

aus Gera

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Fischer

Referent: Professor Dr. D. Höffler

Korreferent: Professor Dr. H.P. Wolff

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN I · RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

B. Material und Methodik

1. Material: Ampicillin

- a) Chemie
- b) Mikrobiologie
- c) Verträglichkeit
- d) Klinische Pharmakologie nach parenteraler Verabreichung
- e) Therapeutische Anwendung

2. Methodik

- a) Anzahl und Auswahl der Patienten unter Berücksichtigung der normalen Nierenfunktion
- b) Praktisches Vorgehen
- c) Bestimmung der Serumkonzentrationen
- d) Mathematische Auswertung

C. Ergebnisse

- 1. 5 g Ampicillin
- 2. 10 g Ampicillin
- 3. 15 g Ampicillin
- 4. 20 g Ampicillin

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

A. Einleitung

Seit seiner Einführung im Jahre 1962 hat Ampicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sein weites Wirkungsspektrum mit besonderer Aktivität gegen gramnegative Keime, seine gute Verträglichkeit und die orale und parenterale Anwendbarkeit lassen es bei zahlreichen Infektionen der Harn-, Gallen- und Atemwege als das Mittel der Wahl erscheinen.

Der Erfolg einer Erregerbekämpfung mit Antibiotika hängt unter anderem von der vorgenommenen Dosierung ab, indem die Höhe des erreichten Plasmaspiegels und die erreichten Konzentrationen im Gewebe die minimale inhibitorische Konzentration des interessierenden Erregers erreichen oder besser noch überschreiten. Während man bei hochsensiblen Keimen mit vergleichsweise niedrigen Dosierungen auskommt, bedarf es bei Infektionen mit weniger empfindlichen gramnegativen Erregern einer hohen und höchsten Dosierung. Obwohl vereinzelt über extreme Dosierungen bei gutem Erfolg und minimaler Toxizität berichtet wurde (13, 34), kann eine beliebige Dosissteigerung nicht verantwortet werden, da bei extremen Spiegelhöhen grundsätzlich mit erhöhter Krampfbereitschaft, wie sie beim Penicillin G beschrieben wurde, gerechnet werden muß.

Um verbindliche Dosierungsrichtlinien zu entwickeln, die unter Vermeidung toxischer Konzentrationen hohe

Serumspiegel garantieren und diese im zeitlichen Verlauf stabil halten, sollten folgende Einzelfragen geklärt werden:

1. Wie verändert sich die Halbwertszeit mit steigender Dosierung?
2. Bleibt das Verteilungsvolumen bei jeder Dosierung gleich?

Die Beantwortung dieser Fragen soll die Reihe der schon erarbeiteten pharmakokinetischen Daten über Ampicillin ergänzen. Weiterhin sollte es mit den erarbeiteten Daten möglich sein, anhand der von DOST angegebenen mathematischen Modellen genauere Spiegelschätzungen vorzunehmen und damit die therapeutische Anwendung zu fundieren.

3. Material und Methodik

1. Material: Ampicillin

Nach der Isolierung der 6-Aminopenicillansäure, (6-APS), der chemischen Grundsubstanz aller Penicilline, durch BATCHELOR und Mitarbeiter im Jahre 1959 war die Voraussetzung gegeben, durch Einführung bestimmter Seitenketten Penicilline mit verschiedenen Eigenschaften zu gewinnen. Unter den zahlreichen auf ihren antibiotischen Effekt hin gesprühten Derivaten der 6-APS fand besonders die 6-(D(-)- α -Amino- α -phenyl-acetamido)-Penicillansäure (Ampicillin) Interesse in Forschung und Klinik.

Dieses halbsynthetische Penicillin vereinigt die Vorzüge der Penicilline mit denen der Breitspektrumantibiotika. Durch die Einführung einer primären Aminogruppe in die Seitenkette der 6-APS zeichnet sich Ampicillin durch ein erweitertes Wirkungsspektrum mit Wirkung gegenüber grampositiven sowie verschiedenen für die Klinik wichtigen gramnegativen Keime aus.

Als säurestabiles Penicillin zeichnet sich Ampicillin weiterhin durch orale Anwendbarkeit aus. Die therapeutische Anwendung wird allerdings dadurch eingeschränkt, daß es nicht Penicillinase-fest ist und daher bei Penicillinase-bildenden Keimen unwirksam ist.

Durch Hemmung der Zellwandsynthese wirkt Ampicillin nicht nur bakteriostatisch, sondern bei Erhöhung der

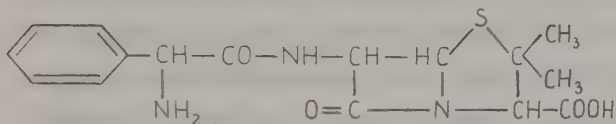
Konzentration auf den 2-4fachen Wert der minimalen Hemmkonzentration in vivo auch bakterizid. Die bakterizide Wirkung tritt rascher ein als bei den übrigen halbsynthetischen Penicillinen.

a) Chemie

Ampicillin

Chemische Bezeichnung: 6-(D(-)- α -Amino- α -phenyl-acetamido)-Penicillansäure

Strukturformel:



Die Verbindung hat eine Aminogruppe und eine Carboxylgruppe und damit die Merkmale einer Aminosäure. Sie besitzt eine hohe Säurestabilität: Bei pH 2 und 37 C° erfolgt während 2 Stunden nur eine 5-10%ige Inaktivierung. Die kristalline Trockensubstanz löst sich als Natriumsalz leicht in Wasser. Unter allen bisher untersuchten Penicillinen besitzt Ampicillin die geringste Eiweißbindung, nach SCHOLTAN (30) etwa 10 %. Da nur das freie ungebundene Penicillin antibiotisch wirksam ist, liegt fast der gesamte Medikamentspiegel in biologisch aktiver Form vor.

b) Mikrobiologie

Ampicillin ist gegen grampositive und insbesondere gegen gramnegative Keimarten wirksam.

Gegenüber einigen Penicillin G-sensiblen grampositiven Keimen gilt allerdings einschränkend, daß die Wirkungsintensität von Ampicillin um den Faktor 2-4 geringer ist als die des Penicillin G. Im übrigen aber sprechen grampositive Keime, insbesondere der *Streptococcus faecalis*, erheblich besser auf Ampicillin an als alle anderen Penicilline, Tetracycline und Chloramphenicol.

Die Wirkung gegen gramnegative Keime ist 10fach besser im Vergleich mit Penicillin G, während die übrigen klassischen Penicilline unwirksam sind. Bei den meisten Keimarten liegt die Wirkungsintensität im gleichen Bereich wie Tetracyclin und Chloramphenicol. Besondere Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin zeigen *Haemophilus influenzae* und *Proteus mirabilis*. Über die Sensibilität anderer *Proteus*-Stämme werden unterschiedliche Angaben gemacht (2, 18, 24). Während *Salmonella typhosa* gut empfindlich ist, sprechen die meisten übrigen *Salmonellen* unterschiedlich gut an (2, 20, 22). Bei *Escherichia coli* schwankt die Empfindlichkeit zwischen 50 u. 90 %, während die pathogenen *Coli* (*Enteritis-Coli*) und vor allem die coliformen Keime oft resistenter sind.

Primär-resistent sind alle Penicillinase-bildenden Keime, sowie *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas pyocyaneus*, fast alle *Klebsiellen* sowie *Proteus mor-*

gani und rettgeri.

Einen Überblick des Wirkungsbereiches von Ampicillin mit Angabe der minimalen Hemmkonzentration (MHK) zeigt die Tabelle 1.¹⁾

Die Grenzen zwischen den Prädikaten "sensibel" und "resistent" gegenüber Ampicillin ist nach TRAFFORD (35) und NAUMANN (24) mit einer MHK von 3,7 mcg/ml definiert. Alle Keime mit einer darüberliegenden MHK sind als resistent zu bewerten, wobei es sich bis zu einem Bereich von 8 mcg/ml um eine relative Resistenz handelt.

Resistenzentwicklungen wurden unter der Therapie mit Ampicillin verschiedentlich beobachtet (2, 24).

¹ Die Zusammenstellung erfolgte nach Angaben von NAUMANN, KNOTHE sowie BARBER u. WATERWORTH

Tabelle 1

Wirkungsbereich von Ampicillin mit Angabe der minimalen Hemmkonzentration:

Lfd. Nr.	Erreger	Anzahl der Stämme	MHK µg/ml
grampositive			
1	Staph. aur. haem. (empf. gegen P-G)	12	0.024- 0.098
2	Staph. aur. haem. (resist. gegen P-G)	5	50. -100
3	Streptoc. haem. d. serol. Gr. A	5	0.012- 0.024
4	Streptoc. der serol. Gr. D (Enterokokken)	21	0.78 - 3.125
5	Pneumokokken	6	0.006- 0.012
gramnegative			
6	B. proteus	30 davon 23 7	1.56 - 3.123 6.25 -100.
7	E. coli	36 davon 12 24	3.125- 6.25 6.25 -100.
8	Meningokokken	3	0.024- 0.049
9	S. typhi	203 davon 197 6	0.19 - 3.12 6.25 - 50.
10	S. paratyphi B	219 davon 201 18	0.39 - 3.12 6.25 - 25.
11	S. typhi-murium	190 davon 140 50	0.39 - 3.12 6.25 - 50.
12	Shigellen	9	1.0 - 8.0
13	Haemoph. influenzae	15	0.125- 0.5

c) Verträglichkeit

Während der Therapie mit Ampicillin kann es gelegentlich zu Symptomen einer Magen-Darm-Störung kommen. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums und einer relativ hohen Konzentration von Ampicillin in der Galle kommt es in diesen Fällen zu einer Veränderung der Darmflora mit Durchfällen, Meteorismus sowie weichen, voluminösen Stühlen. Die Beschwerden klingen nach Absetzen der Therapie innerhalb von 24-48 Stunden wieder ab.

Allergische Reaktionen unter der Therapie mit Ampicillin sind selten und entsprechen grundsätzlich denen bei Penicillin G.

Zur Ausprägung eines Exanthems u./o. Enanthems als harmlose Nebenwirkung kommt es in einem wechselndem Prozentsatz, der bis zu 30 % angegeben wird. Die Natur dieser Nebenwirkung ist unklar. Gegen eine echte Allergie spricht nach CROYDON (6) folgendes:

1. Man findet dabei selten Eosinophilie und Lymphozytose, die typischen Blutbildveränderungen bei einer Allergie;
2. man beobachtet das Exanthem oft bei Patienten ohne Anhalt für eine allergische Diathese;
3. die Haut- und Schleimhautveränderungen können unter Fortsetzung der Therapie verschwinden;
4. eine Wiederholungsbehandlung führt nicht zu anaphylaktischen Reaktionen und durchaus nicht immer zu erneuten Auftreten eines Exanthems.

Insgesamt ist eher an ein toxisches Erythem, wie es

von anderen Substanzen bekannt ist, zu denken. Man vermutet, daß Ampicillin beim Abbau im Stoffwechsel mehr Penicillamin bildet als Penicillin G. Penicillamin soll auch die Verringerung der Geschmacksempfindung bedingen, die bei Langzeittherapie mit Ampicillin auftreten kann (17).

Schwerste Zwischenfälle in Form von anaphylaktischen Reaktionen und Knochenmarksaplasien werden nur vereinzelt beschrieben (12).

STILLE beschreibt eine allergische, reversible Aggranulozytose (33).

Angaben über echte toxische Nebenwirkungen fehlen in der gesamten Literatur. Selbst sehr hohe Dosierungen von Ampicillin über 10-15 g täglich als Infusion über lange Zeit gegeben waren gut verträglich (34).

Die im Rahmen der eigenen Untersuchungen intravenös verabreichten Dosen über 5-20 g, die als Einzelgaben sehr schnell injiziert wurden, bestätigen diesen Befund. Beginnende allergische Reaktionen in Form von Blässe, Schweißausbruch, Unruhe und astmoïden Beschwerden traten allerdings bei 2 von 27 Patienten auf und konnten durch sofortige Injektion von Prednisolon leicht abgefangen werden.

Wie aus unpublizierten Daten von WEIHRAUCH, SCHMIDT und HÖFFLER hervorgeht, lassen sich mit Ampicillin beim Kaninchen keine Krämpfe produzieren. Selbst dann nicht, wenn man es in Dosen verabfolgt, die bei Penicillin G in steter Regelmäßigkeit rasch zu schwersten, generalisierten Krampfanfälle führen. Entspre-

chend wurde bisher in der Literatur wiederholt über Penicillin G-Krämpfe beim Menschen, noch nicht aber über neurotoxische Wirkungen des Ampicillins berichtet.

d) Klinische Pharmakologie nach parenteraler Verabreichung

Der Serumspiegel nach einmaliger Gabe von Ampicillin ist abhängig von der Applikationsart und der gegebenen Dosis. Nach intramuskulärer Injektion von 500 mg Ampicillin werden etwa doppelt so hohe Serumspiegel erreicht wie nach gleich hohen oralen Gaben. Durch intravenöse Gabe sind noch höhere Maximalwerte zu erreichen.

Nach Untersuchungen von NAUMANN (23) liegen die Einzelwerte bei jeweils 6 Probanden nach intramuskulärer und intravenöser Verabreichung in den ersten 6 Stunden dicht beieinander. Dazu im Gegensatz steht eine breite Streuung nach oraler Applikation infolge der individuell stark unterschiedlichen Resorption und Elimination.

Tabelle 2 zeigt, daß nach einer Verteilungszeit von ca. 30 Minuten die Konzentrationen von einem hohem Initialwert (intramuskulär: 12,1 mcg/ml, intravenös: 15,7 mcg/ml) geradlinig abfallen, wobei 6 Stunden nach Applikation die Werte nach intravenöser Verabreichung deutlich unter denen nach intramuskulärer Injektion liegen. 8 Stunden nach der intramuskulären Applikation wurden bei 5 von 6 Probanden noch Werte über 0,03 mcg/ml gefunden. Meßbare Spiegel 8 Stunden nach intravenöser Injektion konnten dagegen nur noch bei 3 Probanden beobachtet werden.

Durch die intravenöse Verabreichung wird die Menge des applizierten Wirkstoffes dem Blut unmittelbar

Tab. 2: Blutspiegelwerte von Ampicillin nach einmaliger Injektion von 500 mg (in mcg/ml)
(Nach NAUMANN, P.)

Proband	Körper- gewicht (kg)	10 %ig intramuskulär					5 % intravenös				
		30 min	1 h	3 h	6 h	8 h	30 min	1 h	3 h	6 h	8 h
1. A.M.	80,0	5,5	8,0	3,5	0,90	0,30	14,0	7,6	0,88	0,05	0,03
2. H.B.	62,0	11,5	12,0	3,5	0,44	0,16	20,0	10,5	1,25	0,17	0,04
3. I.F.	50,0	14,0	12,0	2,3	0,34	0,03	18,0	8,0	0,62	0,05	0,03
4. H.A.	79,0	14,0	13,0	3,7	0,58	0,16	14,0	7,0	1,60	0,19	0,03
5. G.G.	70,0	17,0	10,0	2,1	0,36	0,14	16,0	6,7	1,10	0,10	0,03
6. B.K.	100,0	11,0	10,0	3,2	0,30	0,11	12,5	5,0	1,10	0,14	0,03
Mittelwerte:		12,1	10,8	3,0	0,48	0,14	15,7	7,4	1,09	0,11	(0,02)

Für die Mittelwertsbildung wurden Serumkonzentrationen unter 0,03 mcg/ml als fiktive Rechenwerte mit 50 % der untersten Nachweisgrenze, also mit 0,015 mcg/ml, eingesetzt.

zugeführt, woraus sich der höhere Initialspiegel erklärt. Durch die sofort einsetzende massive Ausscheidung fällt die Kurve rasch und steil ab. Dem entsprechend werden innerhalb der ersten 6 Stunden nach intravenöser Verabreichung 67,9 %, nach intramuskulärer Applikation 59,9 % der Substanz ausgeschieden.

Die Ausscheidung erfolgt in aktiver Form im Urin und der Galle. Besonders hinzuweisen ist hierbei auf die teilweise hohe Wirkstoffanreicherung in der Galle, die den 1,5-300fachen Wert der Serumkonzentration erreicht (5, 32). Im Urin treten nach parenteraler Gabe von 0,5 und 1,0 g Ampicillin sehr hohe Konzentrationen bis zu 1650-2250 mcg/ml auf (2). Die Abhängigkeit des Ampicillinspiegels von der Nierenfunktion wurde von HÖFFLER (13) sehr genau untersucht. Der Zusammenhang zwischen der Halbwertszeit von Ampicillin und dem Plasmakreatinin PK läßt sich mathematisch durch die Potenzfunktion

$$(1) \quad y = 43,7 \cdot x^{0.87} \quad \text{mit} \quad \begin{cases} y = \text{HWZ} \\ x = \text{PK} \end{cases}$$

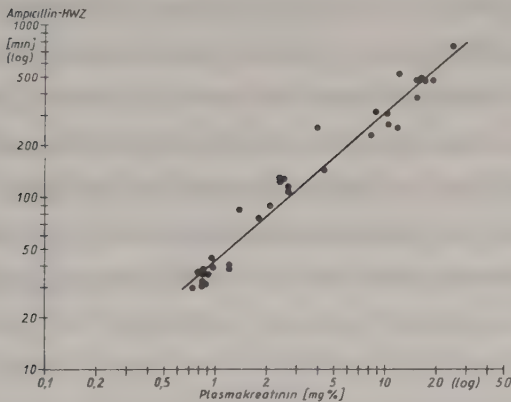
darstellen. Die Beziehung zwischen PK und der Inulin-clearance (IC) läßt sich durch die Funktion

$$(2) \quad x = 24,8 \cdot z^{-0.67} \quad \text{mit} \quad \begin{cases} x = \text{PK} \\ z = \text{IC} \end{cases}$$

beschreiben, die eine grobe Abschätzung des Glomerulumfiltrates erlaubt (s. Abb. 2, S. 20).

Die graphische Darstellung des Zusammenhanges (1) unter Verwendung von 35 experimentell gefundenen Wertepaaren zeigt die Abb. 1.

Abb. 1: Verhalten der Ampicillinhalbwertszeit bei steigendem Plasmakreatinin. (Nach HÖFFLER, D.)



Aus Abb. 1 ist zu ersehen, daß sich die zu erwartende Halbwertszeit in Bereichen niedriger Plasmakreatininwerte auch bei größeren Kreatininänderungen nur gering ändert. Bei stärkeren Graden der Nierenfunktionseinschränkung bedingt jedoch eine auch nur geringe Erhöhung des Plasmakreatinins eine starke Zunahme der Ampicillinhalbwertszeit und damit der zu erwartenden Serumspegel.

Überhöhte Blutspiegelwerte durch Kumulation sind folglich nur bei deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion zu erwarten.

Hohe Ampicillinkonzentrationen bei nierengesunden Patienten können durch die gleichzeitige Gabe von Probenecid erzwungen werden (24, 35).

Ampicillin diffundiert rasch und in ausreichenden Mengen in Körpergewebe und -flüssigkeiten, wobei im Leber- und Nierengewebe die Konzentration höher als im Serum ist (1, 8, 29). In Pleura- und Synovialflüssigkeiten sind 65 bzw. 80 % der Serumwerte nachweisbar. Unbefriedigend ist die Diffusion in den Liquor. Ampicillin passiert die Blut-Liquor-Schranke bei Meningitis nur, solange die Meningen entzündet sind (23, 26). Bei entzündeten Meningen beträgt die Konzentration im Liquor bis zu 10 % der Serumspiegel (11).

e) Therapeutische Anwendung

Aufgrund seiner ausgeprägten bakteriziden Wirkung, seiner hohen Anreicherung im Harn und Galle, sowie der fehlenden Toxizität auch nach hohen Dosen hat Ampicillin einen festen Platz in der antibiotischen Therapie.

Hauptindikation sind Infekte der Harn- und Gallenwege. An zweiter Stelle stehen die Infektionen der Atemwege. Besonders günstige Ergebnisse werden in Fällen von chronischer Bronchitis, Lobär- und Bronchopneumonie beschrieben, vor allem wenn es sich dabei um Infektionen mit *Haemophilus influenzae* handelte. Ampicillingaben im katarrhalischen Stadium des Keuchhustens und prophylaktisch nach Exposition können die Erkrankung abschwächen oder sogar verhindern (31). Indiziert ist Ampicillin ebenso bei Infektionen des Darmes wie Typhus abdominalis, Paratyphus und Shigellosen. Da die *Salmonella*-Gruppe, besonders *S. typhi* und *paratyphi B*, eine günstige Empfindlichkeit zeigt, ist der Einsatz von Ampicillin bei Dauerausscheidern sinnvoll. Bei Behandlungszeiten von 12-120 Tagen werden Erfolgsquoten von 80 % erzielt. KNOTHE (20) hält eine hochdosierte Therapie mit Ampicillin für die sicherste Behandlungsmethode eines Typhus- oder Paratyphus B-Dauerausscheiders. Bei Endokarditiden durch Enterokokken und anderen penicillinresistenten Streptokokken ist die Behandlung mit Ampicillin-Infusionen die Therapie der Wahl. Eine Kombination mit Streptomycin wird empfohlen. Bei der

Meningitis durch *Haemophilus influenzae* können mit Ampicillin gleich gute Resultate erzielt werden wie mit Chloramphenicol.

Ampicillin ist nicht penicillinasefest. Der Einsatz gegen Staphylokokken-Infektionen muß sich auf solche Fälle beschränken, bei denen keine Penicillinase-Bildner als Erreger ermittelt wurden. Aufgrund der bakteriologischen und klinischen Ergebnisse erreicht Ampicillin die Wirksamkeit von Tetracyclinen und Chloramphenicol bei besserer Verträglichkeit, fehlender Toxizität und geringerer Resistenzinduktion.

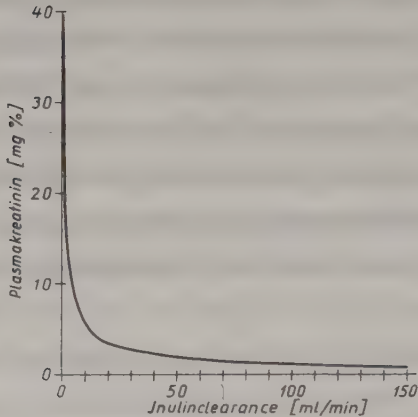
2. Methodik

a) Die Bestimmung der Halbwertzeiten von Ampicillin bei unterschiedlichen Dosierungen erfolgte an einem freiwilligen Patientenkollektiv mit normaler Nierenfunktion. Herangezogen wurden 12 Probanden (6 Frauen, 6 Männer) im Alter zwischen 16 und 52 Jahren. Als Dosisgaben wurden 5 g, 10 g, 15 g und 20 g Ampicillin als intravenöse Verabreichung festgesetzt. Für jede Halbwertzeitbestimmung standen mindestens 6 Wertepaare (Serumkonzentration/Entnahmezeit) zur Verfügung.

Als Parameter der normalen Nierenfunktion wird gewöhnlich das Plasmakreatinin herangezogen, das dem Glomerulumfiltrat am besten korreliert und daher am aussagekräftigsten ist. Die Plasmakreatininwerte der Probanden bewegten sich im Normbereich zwischen 0,6 und 1,4 mg%. Die Bestimmung erfolgte nach der Jaffé-Reaktion.

Normale Kreatininwerte im Serum erlauben jedoch keine exakte Aussage über den Funktionszustand der Nieren. Anhand der graphischen Darstellung der mathematischen Beziehung 2 (Abb. 2) ist erkennbar, daß erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtration unter 50 ml/min regelhaft eine deutliche Retention des Kreatinins entsteht. Nierenfunktionseinschränkungen bis zu dieser Größe bleiben also bei alleiniger Beachtung des Plasmakreatinins mitunter unbemerkt. Für die exaktere Beurteilung der Nierenfunktion wurde deshalb gleichzeitig mit der Verabreichung der Ampicillindosis eine

Abb. 2: Beziehung Inulinclearance/Plasmakreatinin



Bestimmung der Totalclearance des ^{51}Cr -markierten Aethylendiamintetraacetats (^{51}Cr -EDTA) durchgeführt. Die ^{51}Cr -EDTA-Clearance ist genauer und weniger aufwendig und damit der Inulinclearance vorzuziehen (14). Es ist dabei zu berücksichtigen, daß infolge extrarenalen Abstroms die Größe der ^{51}Cr -EDTA-Clearance bei jedem Grad der Nierenfunktion um etwa 6 ml/min über der Inulinclearance liegt. Zur Bestimmung der ^{51}Cr -EDTA-Clearance werden nach Leerblutentnahme 1 ml ^{51}Cr -EDTA (Radiopharmaka Hoechst) injiziert. Danach erfolgen Blutentnahmen zwischen der 120. und 210. Minute in halbstündigem Abstand. Die Aktivität

in 2 ml Plasma wird im Bohrlochszintillationszähler gemessen. Die erhaltenen Daten werden mit Hilfe eines einfachen Computerprogramms gemäß den Vorschriften von DOST zur Ermittlung der Totalclearance ausgewertet.

b) Praktisches Vorgehen

Im Einzelnen wurde bei jedem Probanden folgendermaßen vorgegangen:

1. Anlegen einer Braunüle und Entnahme von Leerblut.
2. Injektion von ^{51}Cr -EDTA am kontralateralen Arm.
3. Sofort nach Gabe des ^{51}Cr -EDTA wurde die betreffende Ampicillindosis mittels Perfusor durch dieselbe Kanüle injiziert. Der Perfusor wurde auf die höchste Einlaufgeschwindigkeit gestellt.
4. Gewinnung der Serumproben.

Aufgrund der normalen Nierenfunktion konnte angenommen werden, daß der Abfall des Ampicillinplasmaspiegels bei den einzelnen Patientengruppen zeitlich nicht sehr stark divergiert. Folglich wurden bei allen Patienten nach der 20., 30., 40. und 60. Minute, nach der 60. Minute im halbstündigen Abstand bis zur 240. Minute, Blutentnahmen über die Braunüle durchgeführt. Die gewonnenen Blutproben wurden sofort nach Entnahme zentrifugiert, und das erhaltene Plasma auf -20°C eingefroren bzw. im Bohrlochszintillationszähler zur Aktivitätsbestimmung für die ^{51}Cr -EDTA-Clearance gemessen.

c) Bestimmung der Serumkonzentrationen

Die biologische Bestimmung des Ampicillins erfolgte im Plattenlochtest. Zum Beimpfen des Agars diente eine Sporensuspension des Stammes *Bac. subtilis* ATCC 6633. Der Test besteht im Prinzip darin, daß man auf einer bebrüteten Agarplatte die entstandenen Memnhöfe des zu untersuchenden antibiotikahaltigen Serums mit denen eines Standards vergleicht. Um die Auswirkungen auf dieses Bezugssystem möglichst gleichmäßig werden zu lassen, bedarf es eines einheitlichen Vorgehens unter Berücksichtigung bestimmter Kautelen:

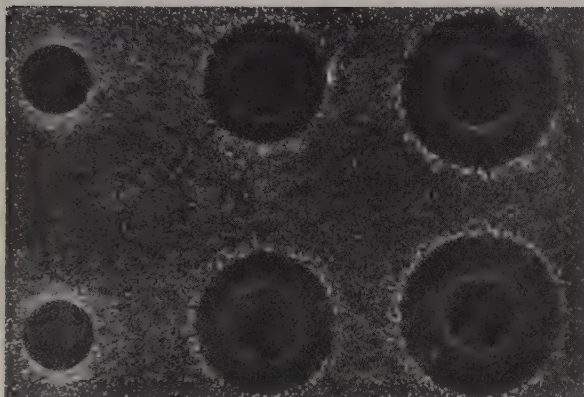
Der Nährboden für die Platten der einzelnen Untersuchungen enthielt jeweils pro 100 ml 3 g Agar und 1,75 g "Antibiotic Medium Nr. 3" (Oxoid-Nr. XM287). Es handelt sich um eine mit einem Phosphatpuffer auf einen pH-Wert von ca. 7 eingestellte Nährlösung. In den autoklavierten Nährboden wurde nach Abkühlung auf 50°C die Sporensuspension unter gutem Durchmischen eingesät. Das Aufgießen erfolgte auf 15 x 27 cm großen geränderten Platten aus geschliffenem Kristallglas. Um eine absolut gleichbleibende Dicke der Agarschicht zu gewährleisten waren die Platten zuvor auf einem Dreibein mittels Wasserwaage in eine genau waagrechte Position gebracht worden. Das Ausstanzen der Löcher wurde mit einem ausgeglühten Stahlrohr, 0,9 mm, durchgeführt, das Ausheben der kleinen Agarplättchen mit einem sterilen Einmalskalpell. Mit Dosierspritzen, die 0,1 ml fassen, erfolgte das

Einbringen des Untersuchungsmaterials. Da die entsprechenden Konzentrationen nicht als Absolutwerte bestimmt werden, sondern die Hemmhöfe der Untersuchungsproben zu denen des Standards in Bezug gesetzt werden, darf für Standard- und Untersuchungsmaterial nur dieselbe Dosierspritze verwendet werden. Die relativ gleiche Menge allein ist von Bedeutung. Die von den Spritzen abgegebenen Mengen schwankten nur gering (2 %).

Die zu untersuchenden Seren wurden im Verhältnis 1 : 10 mit Leerserum des betreffenden Patienten verdünnt, da aufgrund der erfordernten hohen Dosierungen in Verbindung mit intravenöser Verabreichung sehr hohe Anfangskonzentrationen der Seraspiegel postuliert werden mußten.

Als Vergleichssystem liefen auf jeder Platte 6 verschiedene Standardkonzentrationen. Die Standardkonzentrationen, im Verdünnungsverhältnis 2 : 1 abgestuft, lagen bei den verschiedenen Dosierungen im Konzentrationsbereich der Untersuchungsproben, um den Optimalbedingungen zu entsprechen. Eine Serumprobe wurde zur Kontrolle auf gleichmäßige Schichtdicke der Agarplatte in zwei diagonal gegenüberliegenden Ecken der Agarplatte eingebracht. Zur Kontrolle auf eine etwaige antibiotische Aktivität wurde auch Leerserum eingegeben. Nach einer Bebrütungszeit von 18-24 Stunden bei 37 C waren die Platten zur Ablesung bereit (s. Abb. 3). Diese erfolgte mit einem von BAUER et al. angegebenen Spezialgerät.

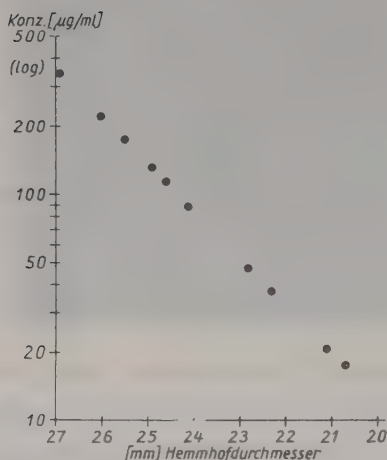
Abb. 3: Bebrütete, zur Ausmessung bereite Agarplatte



Der Zusammenhang zwischen Hemmhofgröße und Antibiotikakonzentration kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden. Auf halblogarithmischen Papier aufgetragen zeigen diese Größen eine lineare Abhängigkeit, wie sie Abb. 4 darstellt.

Mittels eines Computerprogrammes, das für die Beziehung Konzentration/Hemmhof aus den Standardwerten die beste Exponentialfunktion ermittelte und hiernach die den Hemmhofgrößen entsprechenden Konzentrationen der Untersuchungsproben berechnete, wurden die Halbwertszeiten bestimmt (Mathematische Einzelheiten s. S. 20).

Abb. 4: Abhängigkeit der Antibiotikakonzentration
von der Hemmhofgröße



Die Aktivitätsbestimmung im Agardiffusionstest ist mit einer Reihe von Fehlerquellen behaftet. Um diese möglichst gering zu halten, diene die Normierung aller Faktoren beim Herstellen der Agarplatten, die die Hemmhofgröße beeinflussen. Weiterhin ist der Lochtest für quantitative Bestimmungen erst dann zu gebrauchen, wenn sich diese Faktoren auf Prüf- und Bezugssystem gleichzeitig auswirken, d.h. alle Hemmgrößen der Untersuchungsproben dürfen nur mit den auf derselben Agarplatte gewonnenen Bezugsgrößen verglichen werden. Hierbei mußte ein übereinstimmen-

der Konzentrationsbereich vorliegen, um einen Übertragungsfehler in einen anderen Konzentrationsmaßstab auszuschließen.

Ein die Meßgrößen beeinflussender Faktor, der nicht eliminiert werden konnte, lag in den Schwankungen der abgegebenen Mengen der Dosierspritze. Obwohl diese Schwankungen weniger als 2 % betrugten, können sie doch an Betracht der erforderlichen 1:10-Verdünnungen der Serumproben Bedeutung erlangen. Als größte Fehlerquelle ist jedoch die Zusammensetzung des Standards zu nennen. Im Rahmen der Forderung nach gleichen Auswirkungen auf Standard- und Prüfsystem dürfen beide Systeme nur im gleichen Milieu geprüft werden, d.h. ein Serumspiegel darf z.B. nicht an einem wässrigen Standard bestimmt werden. Das Ansetzen des Standards, für den jeweils frisch hergestellte Ampicillinlösungen verwendet wurden, erfolgte unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls in Leerseren der Patienten. Waren mehrere Auswertungen im Plattenlochtest erforderlich, wurde für das Ansetzen des Standards ebenso wie für die Verdünnung der Serumproben Leerserum von Normalpersonen benutzt. Hierdurch ergibt sich keine außerhalb der Fehlerbreite der Methodik liegenden Differenzen (13). Um einem möglichen Aktivitätsabfall des Antibiotikums als weiterer Fehlerquelle vorzubeugen, wurde das Blut unmittelbar nach Entnahme zentrifugiert, und das gewonnene Serum bei -20°C tiefgefroren. Aus demselben Grund wurde das Serum nach Auftauen innerhalb

geringer Zeit, etwa 1 Stunde, auf die Agarplatte übertragen. Ein Diffusionsvorsprung der Standardproben, die der Platte als erste aufgetragen wurden, gegenüber den zuletzt eingebrachten Serumproben erscheint ohne Belang, da für das Einbringen aller zu messenden Substanzen nicht mehr als 40 Minuten benötigt wurden.

Verschiedene der aufgeführten Fehlerquellen können zu einer Parallelverschiebung der Spiegelwerte führen, d.h. die Spiegelangaben sind um einen bestimmten Faktor zu hoch oder zu niedrig. Solche systematischen Fehler wurden durch die gleichzeitige Bestimmung des Verteilungsvolumens des Ampicillins in $\frac{1}{2}$ des Körpergewichtes erfaßt. Die Halbwertszeit bleibt durch diesen größenordnungsmäßigen Fehler allerdings unbeeinflusst. Der Herausfall eines Einzelwertes, der meist auf einem Verdünnungsfehler beruht, ist wenig folgeschwer, da er leicht erkennbar ist und durch Nachbestimmungen eliminiert werden kann.

d) Mathematische Auswertung

Die den gemessenen Hemmhofgrößen zugeordneten Blutspiegelwerte wurden über den exponentiellen Zusammenhang

$$(3) \quad K = \alpha \cdot e^{\beta \cdot H}$$

K = Serumspiegel

H = Hemmhof

$$\left. \begin{matrix} \alpha \\ \beta \end{matrix} \right\} = \text{konstante Größen}$$

berechnet. Die eigentliche Zielsetzung, die Bestimmung der biologischen Halbwertszeit, beruhte auf der Annahme, daß der Eliminationsablauf einem Exponentialgesetz folgt. Nach DOST (7) kann die Abnahme des Blutspiegels mit nachstehender Gleichung

$$(4) \quad K = R \cdot e^{\delta \cdot T}$$

K = Serumspiegel

T = Zeit

R = virtueller Serumspiegel zum
Zeitpunkt Null

δ = Eliminationskonstante

beschrieben werden. Diejenige Zeitspanne $T_{1/2}$, in welcher der Blutspiegel R auf die Hälfte seines Wertes abgesunken ist, kann aus der Gleichung ermittelt werden.

Das auf diesen exponentiellen Zusammenhängen beruhen-

de Computerprogramm "Hemmhof" lieferte die berechneten Serumkonzentrationen, den Korrelationskoeffizienten, die Konzentration zum Zeitpunkt Null und die Halbwertszeit.

Die mathematischen Grundlagen für das Computerprogramm "Hemmhof" im Einzelnen:

I) Berechnung der Serumkonzentrationen

1. Schritt:

gegeben sind die Punktepaare

$$(k_i, h_i), i = 1, \dots, n$$

dabei bedeuten: k_i = gemessene Konzentration

h_i = Hemmhof

n = Anzahl der Messungen

Bekannt ist der exponentielle Zusammenhang der beiden Größen Hemmhof (H) und Konzentration (K) nach Gleichung (3). Logarithmiert man Gleichung (3), so erhält man

$$(5) \quad \ln K = \ln \alpha + \beta \cdot H$$

Diese Gleichung beschreibt einen linearen Zusammenhang zwischen $\ln K$ und K . Aus den gegebenen zusammengehörenden Punktepaaren (k_i, h_i) kann man mit Hilfe der Regressionsrechnung die Gleichung (5) gewinnen. Damit ist auch die Beziehung (3) bekannt. (Die Straffheit der paarweisen Zusammenhänge der beiden Variablen wird durch den berechneten Korrelationskoeffizienten r gekennzeichnet).

2. Schritt:

gegeben: Punktepaare (hh_i, t_i) , $i = 1, \dots, p$

hh_i = Hemmhof, t_i = Zeit, p = Anzahl
der Messungen

gesucht: der exponentielle Zusammenhang der
Form (4)

Lösung: aus Gleichung (3) berechnet man zu den
vorgegebenen Werten hh_i , $i = 1, \dots, p$
die zugehörigen Konzentrationen K_i ,
 $i = 1, \dots, p$. Man kennt nun zusammenge-
hörige Punktepaare (K_i, t_i) , $i = 1, \dots, p$.
Wie im ersten Schritt wird mit den
Paaren $(\ln K_i, t_i)$ eine lineare Regres-
sionsrechnung durchgeführt, durch die
man die Konstanten R und δ gewinnt.

II. Berechnung der Halbwertszeit:

die Konzentration zum Zeitpunkt Null ist nach
Gleichung (4)

$$K_0 = R \cdot e^{\delta \cdot 0} = R$$

gesucht ist die Zeit $T_{1/2}$, bei der die halbe Konzen-
tration, also $\frac{K_0}{2} = \frac{R}{2}$ vorliegt. Nach (4) dann

$$\frac{R}{2} = R \cdot e^{\delta \cdot T_{1/2}}$$

oder

$$1 = 2 \cdot e^{\delta \cdot T_{1/2}}$$

Logarithmiert man diese Gleichung und löst nach $T_{1/2}$ auf, so ergibt sich

$$T_{1/2} = - \frac{\ln 2}{\delta} .$$

C. Ergebnisse

Eine Übersicht der erreichten Serumkonzentrationen bei normaler Nierenfunktion und bei unterschiedlicher Dosierung und deren zeitlichen Abfall zeigt die Abb. 5. Trägt man den Mittelwert der zu den einzelnen Entnahmezeiten zur Verfügung stehenden Serumkonzentrationen in ein Koordinatensystem ein, so ergeben sich gemäß der Eliminationsfunktion 4 abfallende Blutspiegelkurven. Der einfachen Exponentialfunktion entsprechend verhält sich die Fallgeschwindigkeit der Kurven in jedem Augenblick proportional zum jeweiligen Blutspiegel. In Abhängigkeit von der hohen Eliminationskonstanten des Ampicillins ($k = 0,8$) kommt es im Verlauf jeder Kurve nach einem anfangs starken Abfall zu einem allmählichen Abflachen zur Zeitkoordinate hin. Den Dosierungen entsprechend setzen sich die Kurven auf der Konzentrationskoordinate voneinander ab.

In Abb. 6 sind (zusammengehörende) Wertepaare Serumkonzentration/Entnahmezeit in ein halblogarithmisches Koordinatensystem eingetragen, so daß sich der Konzentrationsabfall bei jeder Dosierung als Gerade darstellt.

Abb. 5: Blutspiegelkurven nach i.v. Injektion von 5, 10, 15 und 20 g Ampicillin unter Verwendung der Mittelwerte mit Standardabweichungen

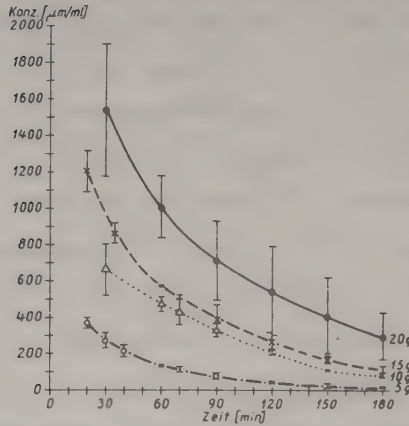
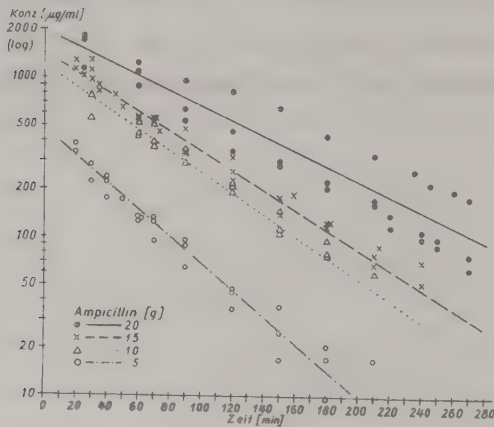


Abb. 6: Blutspiegelverläufe nach i.v. Injektion von 5, 10, 15 und 20 g Ampicillin in halblogarithmischer Darstellung



1) Verabreichung von 5 g Ampicillin

Die aus systematischen Konzentrationsbestimmungen errechneten Halbwertzeiten nach einmalige intravenöse Gabe von 5 g Ampicillin zeigt die Tab. 3. Die Halbwertzeiten liegen zwischen 31 und 45,2 Minuten bei einem Mittelwert von 37,4 Minuten.

2) Verabreichung von 10 g Ampicillin

Wie aus Tab. 4 zu ersehen ist, liegen bei dieser applizierten Dosis die Halbwertzeiten zwischen 41,3 und 51,0 Minuten. Bei einem Mittelwert von 47,6 Minuten liegen sie deutlich höher.

3) Verabreichung von 15 g Ampicillin

Die Ergebnisse liegen in Tab. 5 vor. Die Halbwertzeiten bewegen sich zwischen 50,0 und 53,4 Minuten. Der Mittelwert von 51,7 Minuten liegt wiederum höher als bei der vorangegangenen Dosierung.

4) Verabreichung von 20 g Ampicillin

Nach Tab. 6 ist ein weiterer Anstieg der Halbwertzeiten zu verzeichnen. Sie liegen zwischen 53,8 und 73,5 Minuten, wobei sich 62,8 Minuten als Mittelwert ergeben.

Die bei den verschiedenen Dosierungen vom Ampicillin eingenommenen Verteilungsvolumina sind den entsprechenden Tabellen 3-6 zu entnehmen.

Eine Tendenz zur gesetzmäßigen Veränderung bei steigender Dosierung von Ampicillin läßt sich nicht erkennen. Extremwerte wie 25 Vol% (Tab. 3, Pat. 1) und 10, 7 Vol% (Tab. 6, Pat. 2) dürften größtenteils konstitutionsbedingt (Untergewicht bzw. Adipositas) sein, methodisch bedingte Abweichungen können additiv hinzutreten.

Tab. 3: Serumkonzentrationen, HWZ und VV% nach einmaliger Gabe von 5 g Ampicillin

Proband	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Kreatinin (mg%)	Inulin-clear- ance (ml/min)	Konzentration (µg/ml)	Zeitpunkt (min)	HWZ (min)	VV%
1. Ha. Ge.	40	153	1,0	48,3	388,76 240,20 174,25 133,35 126,41 96,74 45,74 25,39 17,46	20 40 50 60 70 90 120 150 180	35,9	25
2. Lo. Wi.	72,5	172	1,01	43,8	346,65 223,87 175,59 131,19 113,39 88,94 47,29 37,09 20,70 17,05	20 30 40 61 70 90 120 150 180 210	45,2	19,3
3. He. Ho.	49	154	0,87	52,2	284,33 223,93 129,30 94,80 64,69 35,61 17,40 9,81	30 40 60 70 90 120 150 180	31,0	19,9

Mittelwert der HWZ $\pm$ SD: 37,4 $\pm$ 7,1

Tab. 4: Serumkonzentrationen, HWZ und VV% nach einmaliger Gabe von 10 g Ampicillin

Proband	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Kreatinin (mg%)	Inulin-clear- ance (ml/min)	Konzentration (µg/ml)	Zeitpunkt (min)	HWZ (min)	VV%
1. Gi. Ri.	60	172	1,2	106,9	521,93	60	41,3	15,1
					508,25	70		
					298,81	90		
					217,27	120		
					106,06	150		
					77,12	180		
2. Ka. Sc.	70	161	1,3	79,8	762,88	30	51,0	13,3
					449,46	60		
					399,61	70		
					355,28	90		
					209,32	120		
					147,11	150		
					97,48	180		
					60,91	210		
3. Ru. Li.	75	169	1,0	94,0	563,88	30	50,6	14,2
					449,67	60		
					368,88	70		
					192,43	120		
					115,64	150		
					77,81	180		

Mittelwert der HWZ $\pm$ SD: 47,6 $\pm$ 5,4

Tab. 5: Serumkonzentrationen, HWZ und VV% nach einmaliger Gabe von 15 g Ampicillin

Proband	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Kreatinin (mg%)	Inulin-clear- ance (ml/min)	Konzentration (μ g/ml)	Zeitpunkt (min)	HWZ (min)	VV%
1. Di. Kr.	77	169	1,2	82,0	1280,63	20	53,4	14
					979,73	30		
					573,41	60		
					536,28	70		
					479,65	90		
					320,96	120		
					179,65	150		
					125,70	180		
					89,93	213		
					71,94	240		
2. Ac. Sa.	70	172	1,2	56,7	1121,92	20	50,0	16,4
					822,54	35		
					658,97	50		
					462,17	73		
					338,84	90		
					227,33	120		
					145,91	150		
					111,82	180		
					68,65	210		
					52,62	240		
3. Kl. Ha.	66	175	1,0	84,6	1038,87	25	51,7	16,2
					904,43	35		
					787,39	45		
					569,84	60		
					519,56	70		
					342,83	90		
					259,84	120		
					188,05	159		
					124,08	182		
					78,18	210		

Mittelwert der HWZ $\pm$ SD: 51,7 $\pm$ 1,6

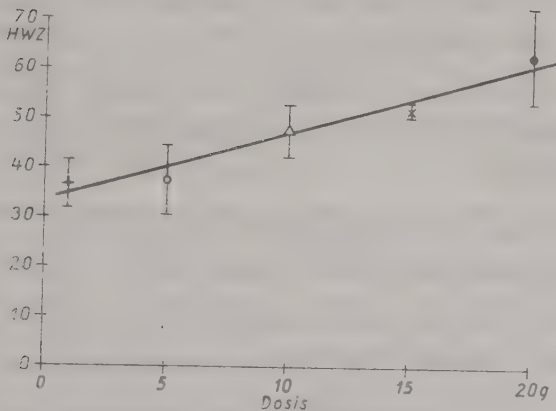
Proband	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Kreatinin (mg%)	Inulin-clear- ance (ml/min)	Konzentration (µg/ml)	Zeitpunkt (min)	HWZ (min)	VV%
1. Lu. Da.	65	178	0,9	100,8	174,12	30	53,8	14,5
					1096,42	60		
					539,55	90		
					348,76	120		
					296,12	150		
					225,43	180		
					167,01	210		
					117,15	220		
					99,47	240		
					89,19	250		
2. An. Me.	81	166	1,4	61,5	64,29	270		
					1751,21	30	73,5	10,7
					1239,06	60		
					955,89	90		
					821,63	120		
					647,71	150		
					438,89	180		
					324,26	210		
					261,21	235		
					219,71	245		
3. Mo. Kü.	56	172	0,6	97,8	197,20	260		
					180,86	270		
					1118,57	30	61,0	21
					893,43	60		
					637,76	90		
					463,86	120		
					285,04	150		
					207,32	180		
					165,59	210		
					139,90	220		
					109,67	240		
					98,01	250		
					78,29	270		

Mittelwert der HWZ $\pm$ SD: 62,8 $\pm$ 9,9

Die Regressionsanalyse erfolgte mittels Computer, wobei 10 früher ermittelte Halbwertzeiten bei 1 g-Dosierung, die auf den Untersuchungen von HOLITZNER (16) beruhen, einbezogen wurden, so daß insgesamt 22 Wertepaare HWZ/D zur Verfügung standen. Es ergab sich ein linearer Zusammenhang mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,78$ und der Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$.

Abb. 7 verdeutlicht die lineare Abhängigkeit, indem die Mittelwerte mit Standardabweichungen der bei den 5 verschiedenen Dosierungen gefundenen Halbwertzeiten in Abhängigkeit zur Dosis in ein Achsenkreuz aufgetragen wurden.

Abb. 7: Abhängigkeit der Ampicillinhalbwertzeit von der Dosis



D. Diskussion der Ergebnisse

Die Planung einer antibakteriellen Therapie hat von drei Größen auszugehen: dem zu vermutenden Plasmaspiegel des Medikamentes, der minimalen inhibitorischen Konzentration des zu bekämpfenden Erregers und der Toxizität des Pharmakons. Die erstgenannte Größe, die Spiegelhöhe, kann im Routinebetrieb nicht gemessen werden. Die Bestimmung von Plasma-Antibiotikaspiegel ist vielmehr an spezielle Techniken und spezielle Laboratorien gebunden. Man wird somit bei der Planung einer antibakteriellen Therapie von Schätzwerten ausgehen müssen.

Da es eine unzumutbare, praktisch nicht durchführbare experimentelle Arbeit darstellen würde, bei Kollektiven von Probanden verschiedene Dosen bei unterschiedlichen Körpergewichten und Graden der Nierenfunktion zu bestimmen, liegt es nahe, sich der von DOST angegebenen mathematischen Modelle zu bedienen. Dieser Gedanke ist insbesondere deshalb heute leicht in die Tat umzusetzen, da die umfangreichen hierzu erforderlichen Rechnungen von einem Computer durchgeführt werden können.

Voraussetzung ist jedoch, daß die Halbwertzeiten und die Verteilungsvolumina der betreffenden Antibiotika bekannt sind. In vorangegangenen Arbeiten hatte gezeigt werden können (13), daß die Halbwertzeit des Ampicillins in einer Beziehung zur Nierenfunktion, ausgedrückt als Plasmakreatininspiegel, steht. Auch

bezüglich des Verteilungsvolumens von Ampicillin hatten klare Vorstellungen erarbeitet werden können. Das Ampicillin verteilt sich in 18 % des Körpergewichtes, d.h. etwa im Extrazellulärraum. Unklar war jedoch, ob diese Halbwertzeiten für jede Dosis zutreffen, und ob auch das Verteilungsvolumen bei jeder Dosis gleichbleibt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die zweite Voraussetzung zutrifft, nämlich daß das Verteilungsvolumen auch bei höheren Dosen keine Veränderung erfährt. Die Halbwertzeit zeigt jedoch eine Korrelation zur Dosis, so daß direkt eine Funktion

$$(6) \quad \text{HWZ} = f(\text{Dosis})$$

angegeben werden kann. Für weitere Spiegelschätzungen ist daher Voraussetzung, daß diese Funktion in die Spiegelschätzungen nach den DOST'schen Formeln aufgenommen wird. Dies ist um so mehr von Wichtigkeit, als es zu wesentlich überhöhten und toxischen Spiegeln kommen könnte, wenn man aufgrund der bisher ermittelten Halbwertzeiten und daraus vorgenommener Spiegelschätzungen hohe Dosen gibt. Solche Dosierungsempfehlungen könnten zu toxilogisch nicht unbedenklichen Ampicillinspiegeln führen. Andererseits ist diese Korrektur in der Spiegelschätzung erforderlich, da auf diese Weise die Gabe unnötig hoher Dosen vermieden werden kann.

Die Deutung des gefundenen linearen Zusammenhangs

zwischen Dosis und Halbwertszeit stößt auf Schwierigkeiten. Es läge nahe, die Überschreitung des tubulären Maximums hierfür heranzuziehen. Feststeht ja, daß Ampicillin nicht nur glomerulär filtriert, sondern auch tubulär sezerniert wird. In anderen, hier nicht aufgeführten Untersuchungen wurde hier versucht, dieses tubuläre Maximum z.B. nach den Angaben von PITTS (27) zu bestimmen, ohne daß es gelang. Bei der Annahme eines solchen Zusammenhanges müßte auch nicht eine Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Dosis in Form einer linearen Funktion über weite Dosisbereiche (1,1 g/100 kg bis 35,7 g/100 kg) erwartet werden, es müßte vielmehr eine lineare Beziehung in unteren Bereichen und danach ein Abknicken der Kurve zu erwarten sein. Bei vorsichtiger Interpretation wird man jedoch sagen müssen, daß insgesamt bei hohen Dosen die Ausscheidungskapazität von Ampicillin, die auf glomerulärer Filtration, tubulärer Sekretion und einer gewissen Metabolisierung beruht, "überfordert" ist. Ziel weiterer Untersuchungen muß es sein, die genaueren Ursachen und Mechanismen dieser "Überforderung" aufzudecken, und - in pragmatischer Hinsicht - diese aufgezeigte dosisabhängige Halbwertszeitverlängerung in die Spiegelschätzungen aufzunehmen.

E. Zusammenfassung

Um anhand von mathematischen Modellen genaue Spiegelschätzungen im Verlauf einer antibiotischen Therapie mit Ampicillin vornehmen zu können, muß die Frage geklärt sein, ob bei steigender Dosierung Halbwertszeit und Verteilungsvolumen Veränderungen erfahren.

Jeweils 3 Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden Dosen von 5 g, 10 g, 15 g und 20 g Ampicillin intravenös appliziert. Nach Bestimmung des jeweiligen Spiegelverlaufes mit der Methodik des Platendiffusionstestes wurde die zugehörige Halbwertszeit berechnet.

Es fand sich ein mathematischer Zusammenhang zwischen den Halbwertszeiten und den entsprechenden Dosierungen. Die mathematische Korrelation kann in der Form

$$HWZ = f(Dosis)$$

angegeben werden.

Das Verteilungsvolumen zeigte keine Tendenz zur Änderung.

Nach der Erkenntnis, daß die Halbwertszeit von Ampicillin von der Nierenfunktion abhängt, zieht die Tatsache einer verlängerten Halbwertszeit bei steigender Dosierung die Forderung nach, auch diese Abhängigkeit bei künftigen Spiegelschätzungen nach den DOST'schen Formeln zu berücksichtigen.

Der Versuch einer Deutung des Zusammenhangs zwischen

Dosis und Halbwertszeit liegt in der Vermutung, daß bei hohen Dosierungen die Ausscheidungskapazität für Ampicillin überschritten ist. Weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten sein, die genaueren Ursachen und Mechanismen dieser Überforderung aufzudecken.

F. Literaturverzeichnis

1. Acred, P., D.M. Brown, D.H. Turner, M.J. Wilson: Pharmacology and chemotherapy of ampicillin-a new broad-spectrum penicillin. Brit. J. Pharmacol. 18 (1962), 356-369.
2. Auhagen, E., Ch. Cloxhuber, G. Hecht, Th. Knott, H. Otten, E. Rauenbusch, K.H. Risse, J. Schmid, W. Scholtan, A.M. Walter: Ampicillin-Binotal, ein Breitspektrum-Penicillin. Arzneimittel.-Forsch. 12 (1962), 791-801.
3. Barber, M., P.M. Waterworth: Antibacterial activity of the penicillins. Brit. med. J. I (1962), 1159-1164.
4. Brauß, F.W., W. Heyne: Serumkonzentration von Ampicillin nach intramuskulärer Injektion. Med. Klin. 64 (1969), 2402.
5. Bullock, W.E.: Ampicillin therapy of salmonella carriers: a summary of laboratory and clinical observations. Amer. J. med. Sci. 246 (1963), 42-47.
6. Croydon, E.A.P.: Possible clinical implications of macromolecular Residues. Aus Advances in Penicilline Allergy and Immunology. Proceedings of the Sympos. Rotterdam Sept. 1970.
7. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, 2. Auflage Thieme, Stuttgart 1968.
8. Duruy, A.: La Pénicline, Pénicilline orale à large spectre. Sem. Hôp. Paris 39 (1963), 1332-1336.

9. Eyckmans, L.: Nieuwe Penicillines. T. Geneesk 22 (1966), 813-818.
10. Helwig, H.: Antibiotika-Chemotherapeutika. Thieme, Stuttgart 1970.
11. Helwig, H.: Verträglichkeit und Wirksamkeit der hochdosierten Penicillinbehandlung eitriger Meningitiden im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 116 (1968), 121-126.
12. Helwig, H.: Nutzen und Gefahren der Antibiotika-Behandlung im Kindesalter. "Colloquium auf dem Rhein", 10.9.1969 Köln.
13. Höffler, D.: Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz. 1. Auflage Beecham Pharma GmbH, Mainz 1971.
14. Höffler, D., P. Fiegel: Moderne nephrologische Untersuchungsmethoden. Dtsch. med. Wschr. 23 (1972), 912-918.
15. Höffler, D., J. Stegemann, F. Scheler: Ampicillin-Spiegel im Serum und Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 206-210.
16. Holitzner, W.: Zur Pharmakokinetik des Ampicillins und Cephaloridins. Inaugural-Dissertation Berlin, August 1971.
17. Jaffe, J.A.: Ampicillin rashes. Lancet I (1970), 245.
18. Kienitz, M.: Ampicillin, ein neues Breitspektrum-Penicillin. Arzneim.-Forsch. 12 (1962), 801-803.

19. Klein, P.: Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis. 1. Auflage Springer, Berlin 1957.
20. Knothe, H.: Penicillin bei der Sanierung von Salmonella-Dauerausscheidern. Therap. Ber. 36 (1964), 114-117.
21. Knothe, H.: Antibiotika Congr. Prag, 15.6.-19.6.64.
22. Legler, F.: Die Rolle von Ampicillin in der antibiotischen Therapie. Arzneim.-Forsch. 16 (1966), 814-818.
23. Naumann, P.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur parenteralen Anwendung von Ampicillin. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1085-1086 und 1089-1092.
24. Naumann, P.: Antibakterielle Aktivität und Wirkstoffkonzentrationen in vivo. Arzneim.-Forsch. 12 (1962), 984-992.
25. Oberzill, W.: Mikrobiologische Analytik. Verlag Hans Carl, Nürnberg 1967.
26. Pfeiffer, W.: Antibiotische Bakterizidie auf breiter Basis. Renaissance des Penicillins in Klinik und Praxis. Ärztl. Prax. 19 (1967), 853-856.
27. Pitts, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids. Chicago 1966.
28. Rolinson, G.N., S. Stevens: Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin "Penbritin". Brit. med. J. II (1961), 191-196.

29. Ruedy, J.: Drugs for acute pyelonephritis.
Canad. med. Ass. J. 92 (1965), 1029-1030.
30. Scholtan, W., J. Schmid: Die Bindung der
Penicilline an die Eiweißkörper des Serums und
der Gewebe. Arzneim.-Forsch. 12 (1962), 741.
31. Simon, C., M. Bontemps, K. Wiese, R. Schewior-
Roland: Zur Ampicillin-Therapie des Keuchhustens.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2435-2437.
32. Stewart, G.T., H.M.T. Coles, H.H. Nixon, R.J.
Holt: "Penbritin" an oral penicillin with
broad-spectrum activity. Brit. med. J. II
(1961), 200-206.
33. Stille, W.: Reversible allergische Agranulo-
zytose unter der Therapie mit Ampicillin.
Med. Welt 20 (1969), 1981.
34. Stille, W.: Hochdosierte Ampicillin-Therapie.
Med. Welt 18 (1967), 1111-1114.
35. Trafford, J.A.P., D.M. Mac Laren, D.A. Lillicrap,
R.D.S. Barnes, J.C. Houston, R. Know: Ampicillin,
a broad-spectrum penicillin. Lancet I (1962),
987.
36. Walter/Heilmeyer: Antibiotika-Fibel, 3. Auflage
Thieme, Stuttgart 1969.
37. Zylka, W., M. Christner, H. Moers: Klinische
Erfahrungen mit Ampicillin. Arzneim.-Forsch.
12 (1962), 803.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. D. Höffler, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, bin ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie für seine Anregungen zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Ing. P. Koeppe, Strahleninstitut der Freien Universität Berlin, für die Durchführung der Mehrzahl der Berechnungen.

Frau Dipl. Math. D. Müller, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, stellte mir freundlicherweise das Programm zur Verfügung, mit dem aus der Hemmhofgröße die Konzentration und Halbwertszeit zu ermitteln ist.

LEBENS LAUF

Am 7.4.1946 wurde ich in Gera/Thüringen als Sohn des Dipl. Ing. Heinz Hoffmann und dessen Ehefrau Gerda, geb. Juch geboren. Ich wurde 1952 nach unserer Übersiedlung in die Bundesrepublik in Ludwigshafen/Rhein eingeschult. Ab Frühjahr 1956 besuchte ich das Alt- u. Neusprachliche Gymnasium in Ludwigshafen.

Nach dem Umzug der Eltern nach Limburgerhof (Kreis Ludwigshafen) besuchte ich ab Frühjahr 1961 die Handelsschule. Im Frühjahr 1962 wurde ich Internatschüler des Aufbaugymnasiums "Heimschule am Trifels" in Annweiler/Pfalz und legte dort im Herbst 1966 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz zum Studium der Humanmedizin.

Im Frühjahr 1968 bestand ich dort mein Vorphysikum mit der Gesamtnote "gut", im Frühjahr 1970 das Physikum mit der Gesamtnote "gut". Mein klinisches Studium habe ich ebenfalls an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz absolviert.

